



jc997 U.S. PTO
09/921237
08/02/01

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 100 38 021.2

Anmeldetag: 4. August 2000

Anmelder/Inhaber: Haarmann & Reimer GmbH, Holzminden/DE

Bezeichnung: Neue makrocyclische Ketone

IPC: C 07 C, A 61 K

#4
CF
1/18/02

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Mai 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Neue makrocyclische Ketone

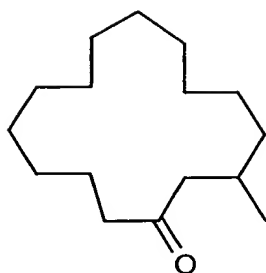
Die Erfindung betrifft neue Niederalkyl- und Niederalkylden-substituierte, gesättigte, bzw. ungesättigte Cyclohexadecanone, ihre Herstellung und Verwendung in der funktionellen Parfümerie und in der Feinparfümerie.

Verbindungen mit Moschusgeruch sind begehrte Komponenten in der Duftstoffindustrie. Sie zeichnen sich sowohl durch ihre Eigenschaft, Parfümkompositionen Ausstrahlung zu verleihen als auch durch ihre Fähigkeit als Fixateur zu wirken, aus. Somit kommen heutzutage Moschus Riechstoffe in vielen Parfümkompositionen zum Einsatz.

Die Klasse der naturähnlichen makrocyclischen Moschusriechstoffe wird in Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen, da die synthetischen Moschusverbindungen der nitroaromatischen und polycyclischen Reihe persistent und lipophil sind, so dass diese Verbindungen sich in aquatischen Nahrungsketten und Fettgewebe anreichern (Ernährungs-Umschau 1996, 43, 442 bis 449; Ernährungs-Umschau 1997, 44, 4 bis 9).

Typische Moschus-Riechstoffe zeichnen sich durch einen makrocyclischen Ring mit 13 bis 17 C-Atomen aus, welcher als funktionelle Gruppe ein Keton oder einen Ester trägt. Bekanntermaßen ist die Stabilität von Ketonen in sauren, wie in alkalischen Medien größer als die der entsprechenden Lactone. Darüber hinaus ist auch eine Alkylsubstitution, hierbei bevorzugt eine Methylsubstitution, im makrocyclischen Ring möglich.

Ein in der Parfümerie besonders bevorzugter Riechstoff ist das sogenannte Muscon.



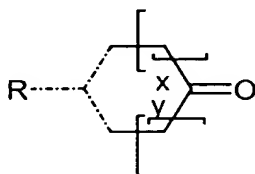
3-Methylcyclopentadecanone
(Muscon)

Muscon ist einer der wichtigsten Inhaltsstoffe der Duftdrüse des Moschustieres und seit seiner Strukturaufklärung im Jahr 1926 (Helv. Chim. Acta, 9, 230, 1926) sind zahlreiche Synthesen sowohl zu racemischem, wie auch zu optisch reinem Muscon veröffentlicht worden (Fragrance Chemistry. The Science of the Sense of Smell, ed. E.T. Theimer, Academic Press, 1982, Seiten 444 bis 469). Die Synthesen beinhalten viele Reaktionsstufen und benötigen teure Ausgangsprodukte und/oder Reaktionskomponenten. Somit sind die Einsatzmengen des teuren Muscons in der funktionellen wie auch in der Feinparfümerie beschränkt.

Es besteht daher ein dringender Bedarf an weiteren makrocyclischen Verbindungen mit Muscon-Note, die in einer effizienten Synthese aus preisgünstigen Ausgangsprodukten herstellbar sind und darüber hinaus mit ihren originellen Dufteigenschaften die Möglichkeiten des Parfümeurs erweitern.

Es bestand daher die Aufgabe, neue preisgünstige makrocyclische Ketone mit Muscon-Note zu finden.

Es wurden neue makrocyclische Ketone der allgemeinen Formel



gefunden, worin

R eine Niederalkyl- oder Niederalkylidengruppe bedeutet,

$x = 5$ und $y = 7$, oder

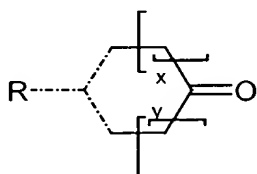
$x = 6$ und $y = 6$ sind, und

die unterbrochenen Linien unabhängig voneinander C-C-Einfach- oder eine C=C-Doppelbindung

bedeuten.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die neuen makrocyclischen Ketone einen starken und typischen Muscon-Geruch aufweisen. Der Befund ist insofern überraschend, als dass die als Riechstoffe bereits bekannten Cyclohexadecanon und 8-Cyclohexadecenon nicht musconartig riechen.

Bevorzugt sind makrocyclische Ketone der Formel



worin

R Methyl oder Ethyl bedeutet und

x und y und die unterbrochenen Linien die oben genannte Bedeutung haben.

Niederalkyl bedeutet im allgemeinen ein gesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl und iso-Hexyl.

Bevorzugte Reste sind Methyl und Ethyl.

Besonders bevorzugter Rest ist Methyl.

Niederalkylden bedeutet im allgemeinen ein ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise Methyliden, Ethylden, Propylden, iso-Propylden, Butylden, iso-Butylden, Pentylden, iso-Pentylden, Hexylden und iso-Hexylden.

Bevorzugte Reste sind Methyliden und Ethylden.

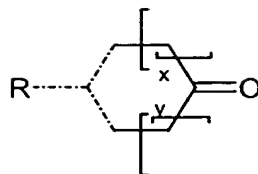
Besonders bevorzugter Rest ist Methyliden.

10

Im einzelnen seien die folgenden Cyclohexadecenone oder Cyclohexadecanone genannt:

- 8-Methylencyclohexadecanon
- 15 9-Methylencyclohexadecanon
- 8-Ethylencyclohexadecanon
- 9-Ethylencyclohexadecanon
- 8-Methyl-(E/Z)-7/-(E/Z)-8-cyclohexadecenon
- 9-Methyl-(E/Z)-8-cyclohexadecenon
- 20 8-Ethyl-(E/Z)-7/-(E/Z)-8-cyclohexadecenon
- 9-Ethyl-(E/Z)-8-cyclohexadecenon
- 8-Methylcyclohexadecanon
- 9-Methylcyclohexadecanon
- 8-Ethylcyclohexadecanon
- 25 9-Ethylcyclohexadecanon

Es wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Niederalkyl- oder Niederalkylden- substituierten Cyclohexadecenone oder Cyclohexadecanone der Formel



gefunden,

worin

5

die unterbrochenen Linien unabhängig voneinander C-C-Einfach- oder eine C=C-Doppelbindung bedeuten

R eine Niederalkyl- oder Niederalkylidengruppe bedeuten,

10

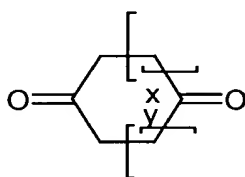
x = 5 und y = 7, oder

x = 6 und y = 6 sind,

das dadurch gekennzeichnet ist, dass als Edukt jeweils Cyclohexadecandion der

15

Formel



worin

20

x und y die oben genannte Bedeutung haben,

eingesetzt wird,

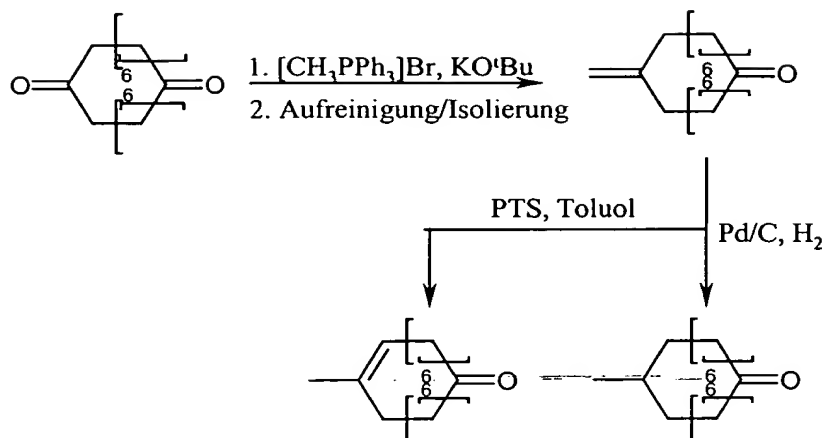
und in einem ersten Schritt mit einem Niederalkyl-Triphenylphosphonium- halogenid
25 und einer starken Base in einem aprotischen Lösungsmittel umgesetzt wird und die

so erhaltenen Niederalkylidencyclohexadecanone gegebenenfalls isomerisiert und hydriert werden.

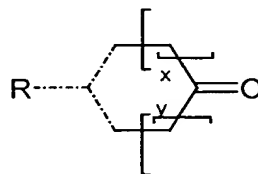
5 Cyclohexadecandion (J. Org. Chem., 1968, 33, 4541; US 3,935,270) wird hierbei im ersten Verfahren zunächst mit 0,1 bis 2,0 Äquivalenten, bevorzugt mit 0,2 bis 1,6 Äquivalenten und besonders bevorzugt mit 0,3 bis 1,2 Äquivalenten Niederalkyl-
triphenylphosphoniumhalogenid und 0,1 bis 2,0 Äquivalenten, bevorzugt mit 0,2 bis
1,6 Äquivalenten und besonders bevorzugt mit 0,3 bis 1,2 Äquivalenten einer starken
Base (z.B. KO^tBu, n-BuLi etc.) in einem aprotischen Lösungsmittel (z.B. Diethyl-
10 ether, THF, Toluol Hexan etc.) unter Rückfluss umgesetzt (Chem. Rev., 1989, 89, 863; Synth. Commun., 1985, 15, 855). Das erhaltene Produktgemisch aus Cyclohexadecandion, Niederalkylidencyclohexadecanon und Diniederalkylidencyclohexadecan wird aufgereinigt (z.B. Destillation oder Chromatographie), so dass man die erfindungsgemäßen Niederalkylidencyclohexadecanone in reiner Form erhält.

15 Die auf oben beschriebene Weise synthetisierten neuartigen Niederalkylidencyclohexadecanone können zu zwei weiteren neuen Verbindungsklassen derivatisiert werden. Einerseits werden die erfindungsgemäßen Niederalkylidencyclohexadecanone in Toluol unter Zugabe von 0,01 bis 2,0 Äquivalenten, bevorzugt 0,05 bis
20 1,0 Äquivalenten und besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Äquivalenten p-Toluolsulfonsäure auf eine Temperatur von 80°C bis 110°C und bevorzugt 100°C bis 110°C (Tetrahedron, 1998, 54, 865) erhitzt und isomerisieren unter diesen Bedingungen zu den erfindungsgemäßen Niederalkylcyclohexadecenonen. Andererseits werden die erfindungsgemäßen Niederalkylidencyclohexadecanone unter Normal-Wasserstoff-
25 druck bei einer Temperatur von 25°C bis 70°C und bevorzugt 40°C bis 60°C in Essigsäureethylester und Pd/C als Hydrierkatalysator zu den erfindungsgemäßen Niederalkylcyclohexadecanonen hydriert.

30 Das erfindungsgemäße erste Verfahren kann am Beispiel des 9-Methylcyclohexadecanons und Folgeprodukten durch das folgende Formelschema erläutert werden:



Ein Alternativverfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Niederalkyl- oder Niederalkylden substituierten Cyclohexadecanone der Formel



5

worin

die unterbrochenen Linien unabhängig voneinander C-C-Einfach- oder eine C=C-Doppelbindung bedeuten,

10

R eine Niederalkyl- oder Niederalkyldengruppe bedeuten,

x = 5 und y = 7, oder

15

x = 6 und y = 6 sind,

das dadurch gekennzeichnet ist, dass in einem ersten Schritt die Ketofunktion über ein Ethylenacetal geschützt wird. Nachfolgende Wittig-Reaktion und Entschützung liefert die Niederalkyldencyclohexadecanone, welche gegebenenfalls isomerisiert und hydriert werden.

20

In dem Alternativverfahren wird Cyclohexadecandion (J. Org. Chem., 1968, 33, 4541; US 3,935,270) mit 0,1 bis 2,0 Äquivalenten, bevorzugt mit 0,3 bis 1,5 Äquivalenten und besonders bevorzugt mit 0,8 bis 1,2 Äquivalenten Ethylenglykol und 0,01 Äquivalenten bis 0,5 Äquivalenten, bevorzugt 0,05 bis 0,2 Äquivalenten p-Toluolsulfonsäure in Toluol am Wasserabscheider umgesetzt. Das erhaltene Verbindungsgemisch aus Cyclohexadecandion, Dioxaspiroeicosanon und Tetraoxadispirotetracosan wird einerseits als Verbindungsgemisch oder andererseits nach Aufreinigung, z.B. Destillation oder Chromatographie, als reines Dioxaspiroeicosanon in die nachfolgende Wittig-Reaktion eingesetzt.

Das nach dem 1. Schritt erhaltene Verbindungsgemisch aus Cyclohexadecandion, Dioxaspiroeicosanon und Tetraoxadispirotetracosan wird mit 0,1 bis 2,0 Äquivalenten, bevorzugt mit 0,3 bis 1,5 Äquivalenten und besonders bevorzugt mit 0,8 bis 1,2 Äquivalenten (pro Mol Ketofunktion) Niederalkyltriphenylphosphoniumhalogenid und 0,1 bis 2,0 Äquivalenten, bevorzugt 0,3 bis 1,5 Äquivalenten und besonders bevorzugt 0,8 bis 1,2 Äquivalenten (pro Mol Ketofunktion) einer starken Base (z.B. KO^tBu, n-BuLi etc.) in einem aprotischen Lösungsmittel (z.B. Diethylether, THF, Toluol Hexan etc.) unter Rückfluss umgesetzt. Das erhaltene Produktgemisch, bestehend aus Diniederalkylidencyclohexadecan, Niederalkylidendioxaspiroeicosan und Tetraoxadispirotetracosan wird aufgereinigt (z.B. Chromatographie oder Destillation), so dass ausschließlich Niederalkylidendioxaspiroeicosan in die nachfolgende Acetalspaltung eingesetzt wird.

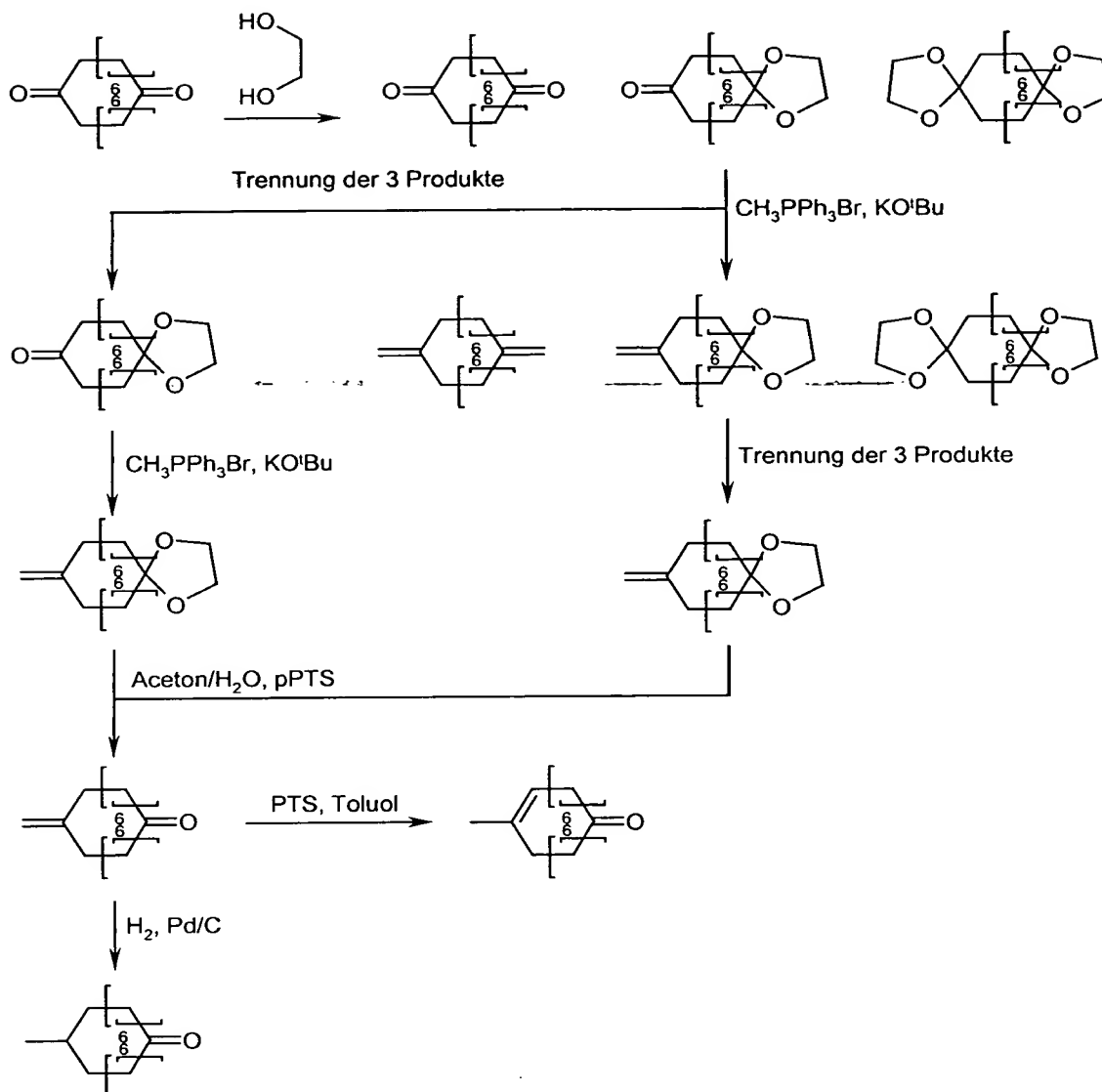
Das Niederalkylidendioxaspiroeicosan wird in einem 3:1 Aceton/Wasser Gemisch unter Zugabe von 0,01 bis 0,8 Äquivalenten und bevorzugt 0,1 bis 0,5 Äquivalenten Pyridinium-p-toluolsulfonat umgesetzt, so dass die erfindungsgemäßen Niederalkylidencyclohexadecanone resultieren.

Die nachfolgenden Derivatisierungen (Doppelbindungsisomerisierung und Doppelbindungshydrierung) werden analog den Beschreibungen des ersten Verfahrens durchgeführt.

- 5 Für den Fall, dass man nach der ersten Stufe reines Dioxaspiroeicosanon zur Verfügung hat, so wird dieses mit 1,0 bis 2,0 Äquivalenten und bevorzugt mit 0,8 bis 1,2 Äquivalenten Niederalkyltriphenylphosphoniumhalogenid und 0,8 bis 1,2 Äquivalenten und bevorzugt 1,0 bis 1,4 Äquivalenten einer starken Base (z.B. KO^tBu, n-BuLi etc.) in einem aprotischen Lösungsmittel (z.B. Diethylether, THF, Toluol, Hexan etc.) umgesetzt.
- 10

Die nachfolgende Acetalspaltung, Doppelbindungsisomerisierung oder Doppelbindungshydrierung findet nach den oben beschriebenen Prozeduren statt.

- 15 Das erfindungsgemäße Verfahren kann am Beispiel des 9-Methylencyclohexadecanons und Folgeprodukten durch das folgende Formelschema erläutert werden:



Die erfindungsgemäßen makrocyclischen Ketone können dabei als Einzelstoffe in einer Vielzahl von Produkten verwendet werden; besonders vorteilhaft lassen sie sich mit anderen Riechstoffen zu neuartigen Parfümkompositionen kombinieren.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen makrocyclischen Ketone lassen sich in der Regel bereits in geringer Dosierung in den resultierenden Parfümkompositionen feine, erogene Moschusnoten erzielen, wobei der geruchliche Gesamteindruck auffallend harmonisiert, die Austrahlung wahrnehmbar erhöht und die Fixierung, d.h. das Haftvermögen des Parfümöles, deutlich verstärkt wird.

Beispiele für Riechstoffe, mit denen die erfindungsgemäßen makrocyclischen Ketone vorteilhaft kombiniert werden können, finden sich z.B. in S. Arctander, Perfume and Flavor Materials, Vol. I und II, Montclair, N. J., 1969, Selbstverlag oder K. Bauer, D. Garbe und H. Surburg, Common Fragrance and Flavor Materials, 3rd. Ed., Wiley-VCH, Weinheim 1997.

Im einzelnen seien genannt:

- 10 Extrakte aus natürlichen Rohstoffen wie Etherische Öle, Concretes, Absolues, Resine, Resinoide, Balsame, Tinkturen wie z. B. Ambratinktur; Amyrisöl; Angelicasamenöl; Angelicawurzelöl; Anisöl; Baldrianöl; Basilikumöl; Baummoos -Absolue; Bayöl; Beifußöl; Benzoeresin; Bergamotteöl; Bienenwachs-Absolue; Birkenteeröl; Bittermandelöl; Bohnenkrautöl; Buccoblätteröl; Cabreuvaöl; Cadeöl; Calmusöl;
- 15 Campheröl; Canangaöl; Cardamomenöl; Cascarillaöl; Cassiaöl; Cassie-Absolue; Castoreum-absolue; Cedernblätteröl; Cedernholzöl; Cistusöl; Citronellöl; Citronenöl; Copaivabalsam; Copaivabalsamöl; Corianderöl; Costuswurzelöl; Cuminöl; Cypressenöl; Davanaöl; Dillkrautöl; Dillsamenöl; Eau de brouts-Absolue; Eichenmoos-Absolue; Elemiöl; Estragonöl; Eucalyptus-citriodora-Öl; Eucalyptusöl;
- 20 Fenchelöl ; Fichtennadelöl; Galbanumöl; Galbanumresin; Geraniumöl; Grapefruitöl; Guajakholzöl; Gurjunbalsam; Gurjunbalsamöl; Helichrysum-Absolue; Helichrysumöl; Ingweröl; Iriswurzel-Absolue; Iriswurzelöl; Jasmin-Absolue; Kalmusöl; Kamillenöl blau; Kamillenöl römisch; Karottensamenöl; Kaskarillaöl; Kiefernadelöl; Krauseminzöl; Kümmelöl; Labdanumöl; Labdanum-Absolue; Labdanumresin;
- 25 Lavandin-Absolue; Lavandinöl ; Lavendel-Absolue; Lavendelöl; Lemongrasöl; Liebstocköl; Limetteöl destilliert; Limetteöl gepreßt; Linaloeöl; Litsea-cubeba-Öl; Lorbeerblätteröl; Macisöl; Majoranöl; Mandarinenöl; Massoirindenöl; Mimosa-Absolue; Moschuskörneröl; Moschustinktur; Muskateller-Salbei-Öl; Muskatnußöl; Myrrhen-Absolue; Myrrhenöl; Myrtenöl; Nelkenblätteröl; Nelkenblütenöl; Neroliöl;
- 30 Olibanum-Absolue; Olibanumöl; Opopanaxöl; Orangenblüten-Absolue; Orangenöl; Origanumöl; Palmarosaöl; Patchouliöl; Perillaöl; Perubalsamöl; Petersilienblätteröl;

Petersiliensamenöl; Petitgrainöl; Pfefferminzöl; Pfefferöl; Pimentöl; Pineöl; Poleyöl; Rosen-Absolue; Rosenholzöl; Rosenöl; Rosmarinöl; Salbeiöl dalmatinisch; Salbeiöl spanisch; Sandelholzöl; Selleriesamenöl; Spiklavendelöl; Sternanisöl; Styraxöl; Tagetesöl; Tannennadelöl; Tea-tree-Öl; Terpentinöl; Thymianöl; Tolubalsam; 5 Tonka-Absolue; Tuberosen-Absolue; Vanilleextrakt; Veilchenblätter-Absolue; Verbenaöl; Vetiveröl; Wacholderbeeröl; Weinhefenöl; Wermutöl; Wintergrünöl; Ylangöl; Ysopöl; Zibet-Absolue; Zimtblätteröl; Zimtrindenöl; sowie Fraktionen davon, bzw. daraus isolierten Inhaltsstoffen;

10 Einzel-Riechstoffe aus der Gruppe der Kohlenwasserstoffe, wie z.B. 3-Caren; α -Pinen; β -Pinen; α -Terpinen; γ -Terpinen; p-Cymol; Bisabolen; Camphen; Caryophyllen; Cedren; Farnesen; Limonen; Longifolen; Myrcen; Ocimen; Valencen; (E,Z)-1,3,5-Undecatrien;

15 der aliphatischen Alkohole wie z. B. Hexanol; Octanol; 3-Octanol; 2,6-Dimethylheptanol; 2-Methylheptanol, 2-Methyloctanol; (E)-2-Hexenol; (E)- und (Z)-3-Hexenol; 1-Octen-3-ol; Gemisch von 3,4,5,6,6-Pentamethyl-3/4-hepten-2-ol und 3,5,6,6-Tetramethyl-4-methyleneheptan-2-ol; (E,Z)-2,6-Nonadienol; 3,7-Dimethyl-7-methoxyoctan-2-ol; 9-Decenol; 10-Undecenol; 4-Methyl-3-decen-5-ol; der aliphatischen 20 Aldehyde und deren 1,4-Dioxacycloalken-2-one wie z. B. Hexanal; Heptanal; Octanal; Nonanal; Decanal; Undecanal; Dodecanal; Tridecanal; 2-Methyloctanal; 2-Methylnonanal; (E)-2-Hexenal; (Z)-4-Heptenal; 2,6-Dimethyl-5-heptenal; 10-Undecenal; (E)-4-Decenal; 2-Dodecenal; 2,6,10-Trimethyl-5,9-undecadienal; Heptanaldiethylacetal; 1,1-Dimethoxy-2,2,5-trimethyl-4-hexen; Citronellyloxyacetaldehyd; 25

der aliphatischen Ketone und deren Oxime wie z.B. 2-Heptanon; 2-Octanon; 3-Octanon; 2-Nonanon; 5-Methyl-3-heptanon ; 5-Methyl-3-heptanonoxim; 2,4,4,7-Tetramethyl-6-octen-3-on; der aliphatischen schwefelhaltigen Verbindungen wie z.B. 30 3-Methylthiohexanol; 3-Methylthiohexylacetat; 3-Mercaptohexanol; 3-Mercaptohexylacetat; 3-Mercaptohexylbutyrat; 3-Acetylthiohexylacetat; 1-Menthen-8-thiol;

der aliphatischen Nitrile wie z.B. 2-Nonensäurenitril; 2-Tridecensäurenitril; 2,12-Tridecensäurenitril; 3,7-Dimethyl-2,6-octadiensäurenitril; 3,7-Dimethyl-6-octensäurenitril;

5

der aliphatischen Carbonsäuren und deren Ester wie z.B. (E)- und (Z)-3-Hexenylformiat; Ethylacetoacetat; Isoamylacetat; Hexylacetat; 3,5,5-Trimethylhexylacetat; 3-Methyl-2-butenylacetat; (E)-2-Hexenylacetat; (E)- und (Z)-3-Hexenylacetat; Octylacetat; 3-Octylacetat; 1-Octen-3-ylacetat; Ethylbutyrat; Butylbutyrat; Isoamylbutyrat; Hexylbutyrat; (E)- und (Z)-3-Hexenylisobutyrate; Hexylcrotonat; Ethylisovalerianat; Ethyl-2-methylpentanoat; Ethylhexanoat; Allylhexanoat; Ethylheptanoat; Allylheptanoat; Ethyloctanoat; Ethyl-(E,Z)-2,4-decadienoat; Methyl-2-octinat; Methyl-2-noninat; Allyl-2-isoamyl-oxyacetat; Methyl-3,7-dimethyl-2,6-octadienoat;

10

15 der acyclischen Terpenalkohole wie z.B. Citronellol; Geraniol; Nerol; Linalool; Lavandulol; Nerolidol; Farnesol; Tetrahydrolinalool; Tetrahydrogeraniol; 2,6-Dimethyl-7-octen-2-ol; 2,6-Dimethyloctan-2-ol; 2-Methyl-6-methylen-7-octen-2-ol; 2,6-Dimethyl-5,7-octadien-2-ol; 2,6-Dimethyl-3,5-octadien-2-ol; 3,7-Dimethyl-4,6-octadien-3-ol; 3,7-Dimethyl-1,5,7-octatrien-3-ol 2,6-Dimethyl-2,5,7-octatrien-1-ol; sowie deren Formiate, Acetate, Propionate, Isobutyrate, Butyrate, Isovalerianate, Pentanoate, Hexanoate, Crotonate, Tiglinate, 3-Methyl-2-buten-oate;

20

der acyclischen Terpenaldehyde und -ketone wie z.B. Geranial; Neral; Citronellal; 7-Hydroxy-3,7-dimethyloctanal; 7-Methoxy-3,7-dimethyloctanal; 2,6,10-Trimethyl-9-undecenal; Geranylacetone; sowie die Dimethyl- und Diethylacetale von Geranial, Neral, 7-Hydroxy-3,7-dimethyloctanal;

25

der cyclischen Terpenalkohole wie z.B. Menthol; Isopulegol; alpha-Terpineol; Terpinenol-4; Menthan-8-ol; Menthan-1-ol; Menthan-7-ol; Borneol; Isoborneol; Linalooloxid; Nopol; Cedrol; Ambrinol; Vetiverol; Guajol; sowie deren Formiate,

30

Acetate, Propionate, Isobutyrate, Butyrate, Isovalerianate, Pentanoate, Hexanoate, Crotonate, Tiglinate, 3-Methyl-2-butenolate;

5 der cyclischen Terpenaldehyde und -ketone wie z.B. Menthon; Isomenthon; 8-Mercaptomenthan-3-on; Carvon; Campher; Fenchon; alpha-Ionon; beta-Ionon; alpha-n-Methylionon; beta-n-Methylionon; alpha-Isomethylionon; beta-Isomethylionon; alpha-Iron; alpha-Damascon; beta-Damascon; beta-Damascenon; delta-Damascon; gamma-Damascon; 1-(2,4,4-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-2-buten-1-on; 1,3,4,6,7,8a-Hexahydro-1,1,5,5-tetramethyl-2H-2,4a-methanonaphthalen-8(5H)-on; 10 Nootkaton; Dihydronootkaton; alpha-Sinensal; beta-Sinensal; Acetyliertes Cedernholzöl (Methylcedrylketon);

der cyclischen Alkohole wie z.B. 4-tert.-Butylcyclohexanol ; 3,3,5-Trimethylcyclohexanol; 3-Isocamphylcyclohexanol; 2,6,9-Trimethyl-Z2,Z5,E9-cyclododecatrien-1-ol; 2-Isobutyl-4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-ol; 15

der cycloaliphatischen Alkohole wie z.B. alpha,3,3-Trimethylcyclohexylmethanol; 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopent-1-yl)butanol; 2-Methyl-4-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopent-1-yl)-2-buten-1-ol; 2-Ethyl-4-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopent-1-yl)-2-buten-1-ol; 3-Methyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopent-1-yl)-pentan-2-ol; 3-Methyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopent-1-yl)-4-penten-2-ol; 3,3-Dimethyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopent-1-yl)-4-penten-2-ol; 1-(2,2,6-Trimethylcyclohexyl)pentan-3-ol; 1-(2,2,6-Trimethylcyclohexyl)hexan-3-ol; 20

25 der cyclischen und cycloaliphatischen Ether wie z.B. Cineol; Cedrylmethylether; Cyclododecylmethylether; (Ethoxymethoxy)cyclododecan; alpha-Cedrenepoxid; 3a,6,6,9a-Tetramethyldodecahydronaphtho[2,1-b]furan; 3a-Ethyl-6,6,9a-trimethyldodecahydronaphtho[2,1-b]furan; 1,5,9-Trimethyl-13-oxabicyclo[10.1.0]trideca-4,8-dien; Rosenoxid; 2-(2,4-Dimethyl-3-cyclohexen-1-yl)-5-methyl-5-(1-methylpropyl)-1,3-dioxan; 30

der cyclischen Ketone wie z.B. 4-tert.-Butylcyclohexanon; 2,2,5-Trimethyl-5-pentylcyclopentanon; 2-Heptylcyclopentanon; 2-Pentylcyclopentanon; 2-Hydroxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-on; 3-Methyl-cis-2-penten-1-yl-2-cyclopenten-1-on; 3-Methyl-2-pentyl-2-cyclopenten-1-on; 3-Methyl-4-cyclopentadecenon; 3-Methyl-5-cyclopentadecenon; 3-Methylcyclopentadecanon; 4-(1-Ethoxyvinyl)-3,3,5,5-tetramethylcyclohexanon; 4-tert.-Pentylcyclohexanon; 5-Cyclohexadecen-1-on; 6,7-Dihydro-1,1,2,3,3-pentamethyl-4(5H)-indanon; 5-Cyclohexadecen-1-on; 8-Cyclohexadecen-1-on; 9-Cycloheptadecen-1-on; Cyclopentadecanon;

10 der cycloaliphatischen Aldehyde wie z.B. 2,4-Dimethyl-3-cyclohexencarbaldehyd; 2-Methyl-4-(2,2,6-trimethyl-cyclohexen-1-yl)-2-butenal; 4-(4-Hydroxy-4-methylpentyl)-3-cyclohexencarbaldehyd; 4-(4-Methyl-3-penten-1-yl)-3-cyclohexencarbaldehyd;

15 der cycloaliphatischen Ketone wie z. B. 1-(3,3-Dimethylcyclohexyl)-4-penten-1-on; 1-(5,5-Dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-4-penten-1-on; 2,3,8,8-Tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2-naphtalenylnethylketon; Methyl-2,6,10-trimethyl-2,5,9-cyclododecatrienylketon; tert.-Butyl-(2,4-dimethyl-3-cyclohexen-1-yl)keton;

20 der Ester cyclischer Alkohole wie z.B. 2-tert-Butylcyclohexylacetat; 4-tert Butylcyclohexylacetat; 2-tert-Pentylcyclohexylacetat; 4-tert-Pentylcyclohexylacetat; Decahydro-2-naphthylacetat; 3-Pentyltetrahydro-2H-pyran-4-ylacetat; Decahydro-2,5,5,8a-tetramethyl-2-naphthylacetat; 4,7-Methano-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-5, bzw. 6-indenylacetat; 4,7-Methano-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-5, bzw. 6-indenylpropionat; 25 4,7-Methano-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-5, bzw. 6-indenylisobutyrat; 4,7-Methano-octahydro-5, bzw. 6-indenylacetat;

der Ester cycloaliphatischer Carbonsäuren wie z. B. Allyl-3-cyclohexylpropionat; Allylcyclohexyloxyacetat; Methyl-dihydrojasmonat; Methyljasmonat; Methyl-2-hexyl-3-oxocyclopentancarboxylat; Ethyl-2-ethyl-6,6-dimethyl-2-cyclohexencarb-

oxylat; Ethyl-2,3,6,6-tetramethyl-2-cyclohexencarboxylat; Ethyl-2-methyl-1,3-dioxolan-2-acetat;

der aromatischen Kohlenwasserstoffe wie z. B. Styrol und Diphenylmethan;

5

der araliphatischen Alkohole wie z.B. Benzylalkohol; 1-Phenylethylalkohol; 2-Phenylethylalkohol; 3-Phenylpropanol; 2-Phenylpropanol; 2-Phenoxyethanol; 2,2-Dimethyl-3-phenylpropanol; 2,2-Dimethyl-3-(3-methylphenyl)propanol; 1,1-Dimethyl-2-phenylethylalkohol; 1,1-Dimethyl-3-phenylpropanol; 1-Ethyl-1-methyl-3-phenylpropanol; 2-Methyl-5-phenylpentanol; 3-Methyl-5-phenylpentanol; 3-Phenyl-2-propen-1-ol; 4-Methoxybenzylalkohol; 1-(4-Isopropylphenyl)ethanol;

10

der Ester von araliphatischen Alkoholen und aliphatischen Carbonsäuren wie z.B.; Benzylacetat; Benzylpropionat; Benzylisobutytrat; Benzylisovalerianat; 2-Phenylethylacetat; 2-Phenylethylpropionat; 2-Phenylethylisobutytrat; 2-Phenylethylisovalerianat; 1-Phenylethylacetat; alpha-Trichlormethylbenzylacetat; alpha,alpha-Dimethylphenylethylacetat; alpha,alpha-Dimethylphenylethylbutyrat; Cinnamylacetat; 2-Phenoxyethylisobutytrat; 4-Methoxybenzylacetat; der araliphatischen Ether wie z.B. 2-Phenylethylmethylether; 2-Phenylethylisoamylether; 2-Phenylethyl-1-ethoxyethylether; Phenylacetaldehyddimethylacetal; Phenylacetaldehyddiethylacetal; Hydratropaaldehyddimethylacetal; Phenylacetaldehydglycerinacetal; 2,4,6-Trimethyl-4-phenyl-1,3-dioxane; 4,4a,5,9b-Tetrahydroindeno[1,2-d]-m-dioxin; 4,4a,5,9b-Tetrahydro-2,4-dimethylindeno[1,2-d]-m-dioxin;

15

20

25

30

der aromatischen und araliphatischen Aldehyde wie z. B. Benzaldehyd; Phenylacetaldehyd; 3-Phenylpropanal; Hydratropaaldehyd; 4-Methylbenzaldehyd; 4-Methylphenylacetaldehyd; 3-(4-Ethylphenyl)-2,2-dimethylpropanal; 2-Methyl-3-(4-isopropylphenyl)propanal; 2-Methyl-3-(4-tert.-butylphenyl)propanal; 3-(4-tert.-Butylphenyl)propanal; Zimtaldehyd; alpha-Butylzimtaldehyd; alpha-Amylzimtaldehyd; alpha-Hexylzimtaldehyd; 3-Methyl-5-phenylpentanal; 4-Methoxybenzaldehyd; 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd; 4-Hydroxy-3-ethoxybenzaldehyd; 3,4-Methylen-

dioxybenzaldehyd; 3,4-Dimethoxybenzaldehyd; 2-Methyl-3-(4-methoxyphenyl)propanal; 2-Methyl-3-(4-methylenedioxyphenyl)propanal;

5 der aromatischen und araliphatischen Ketone wie z.B. Acetophenon; 4-Methylacetophenon; 4-Methoxyacetophenon; 4-tert.-Butyl-2,6-dimethylacetophenon; 4-Phenyl-2-butanon; 4-(4-Hydroxyphenyl)-2-butanon; 1-(2-Naphthalenyl)ethanon; Benzophenon; 1,1,2,3,3,6-Hexamethyl-5-indanylmethylketon; 6-tert.-Butyl-1,1-dimethyl-4-indanylmethylketon; 1-[2,3-dihydro-1,1,2,6-tetramethyl-3-(1-methylethyl)-1H-5-indenyl]ethanon; 5',6',7',8'-Tetrahydro-3',5',5',6',8',8'-hexamethyl-2-acetonaphthon;

10 der aromatischen und araliphatischen Carbonsäuren und deren Ester wie z.B. Benzoesäure; Phenylelessigsäure; Methylbenzoat; Ethylbenzoat; Hexylbenzoat; Benzylbenzoat; Methylphenylacetat; Ethylphenylacetat; Geranylphenylacetat; Phenylethylphenylacetat; Methylcinnamat; Ethylcinnamat; Benzylcinnamat; Phenylethylcinnamat; Cinnamylcinnamat; Allylphenoxyacetat; Methylsalicylat; Isoamylsalicylat; 15 Hexylsalicylat; Cyclohexylsalicylat; Cis-3-Hexenylsalicylat; Benzylsalicylat; Phenylethylsalicylat; Methyl-2,4-dihydroxy-3,6-dimethylbenzoat; Ethyl-3-phenylglycidat; Ethyl-3-methyl-3-phenylglycidat;

20 der stickstoffhaltigen aromatischen Verbindungen wie z.B. 2,4,6-Trinitro-1,3-dimethyl-5-tert.-butylbenzol; 3,5-Dinitro-2,6-dimethyl-4-tert.-butylacetophenon; Zimtsäurenitril; 5-Phenyl-3-methyl-2-pentensäurenitril; 5-Phenyl-3-methylpentensäurenitril; Methylantranilat; Methy-N-methylantranilat; Schiff'sche Basen von Methylantranilat mit 7-Hydroxy-3,7-dimethyloctanal, 2-Methyl-3-(4-tert.-butylphenyl)propanal oder 2,4-Dimethyl-3-cyclohexencarbaldehyd; 6-Isopropylchinolin; 6-Isobutylchinolin; 6-sec.-Butylchinolin; Indol; Skatol; 2-Methoxy-3-isopropylpyrazin; 2-Isobutyl-3-methoxypyrazin;

30 der Phenole, Phenylether und Phenylester wie z.B. Estragol; Anethol; Eugenol; Eugenylmethylether; Isoeugenol; Isoeugenylmethylether; Thymol; Carvacrol; Diphenylether; beta-Naphthylmethylether; beta-Naphthylethylether; beta-Naphthyliso-

butylether; 1,4-Dimethoxybenzol; Eugenylacetat; 2-Methoxy-4-methylphenol;
2-Ethoxy-5-(1-propenyl)phenol; p-Kresylphenylacetat;

der heterocyclischen Verbindungen wie z.B. 2,5-Dimethyl-4-hydroxy-2H-furan-3-on;
5 2-Ethyl-4-hydroxy-5-methyl-2H-furan-3-on; 3-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on;
2-Ethyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-on;

der Lactone wie z.B. 1,4-Octanolid; 3-Methyl-1,4-octanolid; 1,4-Nonanolid; 1,4-
Decanolid; 8-Decen-1,4-olid; 1,4-Undecanolid; 1,4-Dodecanolid; 1,5-Decanolid;
10 1,5-Dodecanolid; 1,15-Pentadecanolid; cis- und trans-11-Pentadecen-1,15-olid; cis-
und trans-12-Pentadecen-1,15-olid; 1,16-Hexadecanolid; 9-Hexadecen-1,16-olid;
10-Oxa-1,16-hexadecanolid; 11-Oxa-1,16-hexadecanolid; 12-Oxa-1,16-hexadeca-
nolid; Ethylen-1,12-dodecandioat; Ethylen-1,13-tridecandioat; Cumarin;
2,3-Dihydrocumarin; Octahydrocumarin.

15

Die die erfindungsgemäßen makrocyclischen Ketone enthaltenden Parfümöle können
in flüssiger Form, unverdünnt oder mit einem Lösungsmittel verdünnt für Parfümie-
rungen eingesetzt werden. Geeignete Lösungsmittel hierfür sind z.B. Ethanol,
Isopropanol, Diethylenglycolmonoethylether, Glycerin, Propylenglycol, 1,2-Butyl-
20 lenglycol, Dipropylenglycol, Diethylphthalat, Triethylcitrat, Isopropylmyristat usw.

Des weiteren können die die erfindungsgemäßen makrocyclischen Ketone enthalten-
den Parfümöle an einem Trägerstoff adsorbiert sein, der sowohl für eine feine Ver-
teilung der Riechstoffe im Produkt als auch für eine kontrollierte Freisetzung bei der
25 Anwendung sorgt. Derartige Träger können poröse anorganische Materialien wie
Leichtsulfat, Kieselgele, Zeolithe, Gipse, Tone, Tongranulate, Gasbeton usw. oder
organische Materialien wie Hölzer und Cellulose-basierende Stoffe sein.

Die die erfindungsgemäßen makrocyclischen Ketone enthaltenden Parfümöle können
30 auch mikroverkapselt, sprühgetrocknet, als Einschluß-Komplexe oder als Extrusions-

Produkte vorliegen und in dieser Form dem zu parfümierenden Produkt hinzugefügt werden.

5 Gegebenenfalls können die Eigenschaften der derart modifizierten Parfümöle durch sog „Coaten“ mit geeigneten Materialien im Hinblick auf eine gezieltere Duftfreisetzung weiter optimiert werden, wozu vorzugsweise wachsartige Kunststoffe wie z.B. Polyvinylalkohol verwendet werden.

10 Die Mikroverkapselung der Parfümöle kann beispielsweise durch das sogenannte Koazervationsverfahren mit Hilfe von Kapselmaterialien z.B. aus Polyurethan-artigen Stoffen oder Weichgelatine, erfolgen. Die sprühgetrockneten Parfümöle können beispielsweise durch Sprühtrocknung einer das Parfümöl enthaltenden Emulsion, bzw. Dispersion hergestellt werden, wobei als Trägerstoffe modifizierte Stärken, Proteine, Dextrin und pflanzliche Gummen verwendet werden können. Einschluß-
15 Komplexe können z.B. durch Eintragen von Dispersionen von dem Parfümöl und Cyclodextrinen oder Harnstoffderivaten in ein geeignetes Lösungsmittel, z.B. Wasser, hergestellt werden. Extrusions-Produkte können durch Verschmelzen der Parfümöle mit einem geeigneten wachsartigen Stoff und durch Extrusion mit nachfolgender Erstarrung, ggf. in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Isopropanol, erfolgen.
20

In Parfümkompositionen beträgt die eingesetzte Menge der erfindungsgemäßen makrocyclischen Ketone 0,05 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 20 %, bezogen auf das gesamte Parfümöl.

25 Die die erfindungsgemäßen makrocyclischen Ketone enthaltenden Parfümöle können in konzentrierter Form, in Lösungen oder in oben beschriebener modifizierter Form verwendet werden für die Herstellung von z.B. Parfüm-Extraits, Eau de Parfums, Eau de Toilettes, Rasierwässer, Eau de Colognes, Pre-shave-Produkte, Splash-Colognes und parfümierten Erfrischungstüchern sowie die Parfümierung von sauren,
30 alkalischen und neutralen Reinigungsmitteln, wie z.B. Fußbodenreinigern, Fenster-

glasreinigern, Geschirrspülmittel, Bad- und Sanitärreinigern, Scheuermilch, festen und flüssigen WC-Reinigern, pulver- und schaumförmigen Teppichreinigern, flüssigen Waschmitteln, pulverförmigen Waschmitteln, Wäschevorbehandlungsmitteln wie Bleichmittel, Einweichmittel und Fleckenentfernern, Wäscheweichspülern, 5 Waschseifen, Waschtabletten, Desinfektionsmitteln, Oberflächendesinfektionsmitteln sowie von Luftverbesserern in flüssiger, gelartiger oder auf einem festen Träger aufgebracht Form, Aerosolsprays, Wachsen und Polituren wie Möbelpolituren, Fußbodenwachsen, Schuhcremes-sowie Körperpflegemitteln wie z.B. festen und-flüssigen Seifen, Duschgelen, Shampoos, Rasierseifen, Rasierschäumen, Badeölen, 10 kosmetischen Emulsionen vom Öl-in-Wasser-, vom Wasser-in-Öl- und vom Wasser-in-Öl-in-Wasser-Typ wie z.B. Hautcremes- und -lotionen, Gesichtscremes und -lotionen, Sonnenschutzcremes-und -lotionen, After-sun-cremes und -lotionen, Handcremes und -lotionen, Fußcremes und -lotionen, Enthaarungscremes und -lotionen, After-shave-Cremes und -lotionen, Bräunungscremes und -lotionen, Haarpflegeprodukten wie z.B. Haarsprays, Haargelen, festigen Haarlotionen, Haarspülungen, 15 permanenten und semipermanenten Haarfärbemitteln, Haarverformungsmitteln wie kaltwellen und Haarglättungsmitteln, Haarwässern, Haarcremes und -lotionen, Deodorantien und Antiperspirantien wie z.B. Achselsprays, Roll-ons, Deosticks, Deocremes, Produkten der dekorativen Kosmetik wie z.B. Lidschatten, Nagellacke, 20 Make-ups, Lippenstifte, Mascara sowie von Kerzen, Lampenölen, Räucherstäbchen, Insektiziden, Repellentien, Treibstoffen.

Ein Schwerpunkt der Verwendung der erfindungsgemäßen makrocyclischen Ketone liegt wegen ihrer Stabilität im alkalischen Bereich bei der Parfümierung von Seifen 25 und Waschmitteln. Bei der Verwendung in Waschmittelparfümierungen zeichnen sich die erfindungsgemäßen makrocyclischen Ketone durch eine im Vergleich zu bisher verwendeten Riechstoffen erhöhte Substantivität, d.h. durch ein verstärktes Aufziehvermögen und eine erhöhte Haftung des Riechstoffs auf der gewaschenen Faser, aus.

30 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiele**Beispiel 1:****1,4-Dioxaspiro-[4.15]-eicosan-13-on**

5

Zu einer Lösung aus 44,0 g (175 mmol) 1,9-Cyclohexadecandion in 125 ml Toluol fügt man 13,1 g (210 mmol) Ethylenglykol und 500 mg (2,5 mmol) p-Toluolsulfonsäure hinzu. Jetzt erhitzt man am Wasserabscheider bis sich keine sichtbaren Mengen Wasser mehr abscheiden. Anschließend wäscht man mit ges. NaHCO₃-Lösung, trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄, filtriert ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Man erhält 57,7 g eines Feststoffes aus 3 Komponenten mit folgendem GC-Gehalt: 1,9-Cyclohexadecandion (33,7 %); 1,4-Dioxaspiro-[4.15]-eicosan-13-on (52,5 %); 1,4,14,17-Tetraoxadispiro-[4.7.4.7]-tetracosan (13,2 %).

10

15

Im folgenden wird sowohl das 3-Komponentengemisch wie auch das nach Destillation rein erhaltene 1,4-Dioxaspiro-[4.15]-eicosan-13-on in die Wittig-Reaktion eingesetzt.

20

Beispiel 2:**1,4-Dioxaspiro-[4.15]-eicosan-(12/13)-on**

25

Die Synthese wird analog der unter Beispiel 1 angegebenen Vorschrift durchgeführt, nur das als Edukt 1,8/1,9-Cyclohexadecandion eingesetzt wird. Man erhält ebenfalls ein 3-Komponentengemisch bestehend aus Diketon, Monoacetal und Diacetal, welches als Gemisch oder als reines Monoacetal in die Wittig-Reaktion eingesetzt wird.

30

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.23-1.39 (m, 16H), 1.52-1.66 (m, 8H), 2.36-2.44 (m, 4H), 3.89-3.94 (m, 4H)

^{13}C -NMR (50MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 22.5, 22.9, 23.0, 23.4, 27.1, 27.2, 27.5, 27.6, 27.7, 27.8, 35.1, 35.2, 41.4, 42.5, 64.3, C_2Cl_2 , 112.1, 212.4.

5 **Beispiel 3:**

13-Methylen-1,4-dioxaspiro-[4.15]-eicosan

Man gibt zu einer Suspension aus 29,5 g (250 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 200 ml Diethylether 89,0 g (265 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid und erhitzt anschließend 15 Minuten unter Rückfluss. Zu der heterogenen Mischung tropft man nun bei 40°C 57,7 g das unter Beispiel 1 hergestellte 3-Komponentengemisch gelöst in 20 ml Diethylether. Jetzt lässt man noch 120 Minuten bei 40°C reagieren, bevor man nach Abkühlen 200 ml Pentan und 300 ml Wasser unter starkem Rühren hinzugibt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit Wasser gewaschen, anschließend über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/EtOAc = 30:1, R_f = 0,24) erhält man 22,6 g (84 % über 2 Stufen) eines farblosen Öls.

20

Die Synthese ausgehend von reinem 1,4-Dioxaspiro-[4.15]-eicosan-13-on wird analog der oben beschriebenen Vorschrift durchgeführt.

Beispiel 4:

25 **(12/13)-Methylen-1,4-dioxaspiro-[4.15]-eicosan**

Die Synthese erfolgt analog der unter Beispiel 3 beschriebenen Vorschrift, nur das als Edukt ein Isomerengemisch aus 1,4-Dioxaspiro-[4.15]-eicosan-(12/13)-on eingesetzt wird.

30

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.25-1.48 (m, 20H), 1.54-1.61 (m, 4H)

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.98-2.08 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.91 (s, 2H)

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 22.7, 22.8, 26.0, 26.8, 26.9, 27.0, 27.1, 27.2, 27.5, 27.6, 35.0, 35.3, 35.5, 35.6, 64.3 (2C), 109.4, 112.2, 149.7.

5 **Beispiel 5:**

((12/13)E/Z)-(12/13)-Ethyliden-1,4-dioxaspiro-[4.15]-eicosan

Die Synthese erfolgt analog der unter Beispiel 3 beschriebenen Vorschrift, nur das als Edukte ein Isomerengemisch aus 1,4-Dioxaspiro-[4.15]-eicosan-(12/13)-on und Ethyltriphenylphosphoniumbromid eingesetzt werden.

Ausbeute: 77 % über zwei Stufen

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.25-1.44 (m, 20H), 1.50-1.64 (m, 7H), 1.90-2.09 (m, 4H), 3.91 (s, 4H), 5.15-5.28 (m, 1H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13.2, 22.8, 22.9, 26.3, 26.5, 27.1, 27.3, 27.4, 27.5, 27.6, 27.7, 29.4, 35.5, 35.6, 37.3, 64.3 (2C), 112.2, 118.3, 140.4.

Beispiel 6:

9-Methylencyclohexadecanon

Variante A:

Man legt 4,1 g (13,9 mmol) 13-Methylen-1,4-dioxaspiro-[4.15]-eicosan in 40 ml Aceton/Wasser = 3:1 (v/v) vor und fügt 780 mg (4,1 mmol) Pyridinium-p-toluolsulfonat hinzu. Jetzt erhitzt man unter Rückfluss bis die Reaktion beendet ist. Nachfolgend rotiert man das Aceton nahezu vollständig ab und gibt 50 ml Diethylether hinzu. Die organische Phase wird je einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen, bevor sie über Na_2SO_4 getrocknet und abschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt wird. Das Rohprodukt wird jetzt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc = 25:1, R_f = 0,24) gereinigt, so dass man 3,1 g (89 %) eines farblosen Öls bekommt.

Variante B:

Man gibt zu einer Suspension aus 0,55 g (4,7 mmol) Kalium-*tert*-butanolat und 10 ml Toluol 1,7 g (4,7 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid. Jetzt erhitzt man 15 Minuten auf 40°C und gibt anschließend 5,0 g (19,8 mmol) 1,9-Cyclohexadecandion, gelöst in 10 ml Toluol, zu. Man läßt nun 120 Minuten bei 40°C reagieren. Nach beendeter Reaktion gibt man 10 ml Pentan und 10 ml Wasser hinzu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer von Lösungsmittel befreit. Das 3-Komponentengemisch wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc = 25:1, R_f = 0,24) getrennt, so dass man 880 mg (75% bezogen auf eingesetztes Methyltriphenylphosphoniumbromid) 9-Methylencyclohexadecanon erhält.

Geruch: Moschus, erogen, animalisch, ambriert, schöne Muscon-Note, Moschus-Tinktur

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.20-1.35 (m, 12H), 1.41 (quint, J = 7.2 Hz, 4H), 1.63 (quint, J = 6.5 Hz, 4H), 2.0 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.40 (dd, J = 6.5 Hz, 4H), 4.70 (quint, J = 0.9 Hz, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 23.7 (2C), 26.4 (2C), 27.6 (2C), 27.8 (2C), 27.9 (2C), 35.3 (2C), 42.2 (2C), 109.8, 149.5, 212.5.

Beispiel 7:**(8/9)-Methylencyclohexadecanon**

Ausgehend von 1,8/1,9-Cyclohexadecandion bzw. 12/13-Methylen-1,4-dioxaspiro[4.15]-eicosan werden die Synthesen analog der unter Beispiel 6 angegebenen Varianten A und B durchgeführt.

Geruch: Moschus, erogen, animalisch, ambriert, schöne Muscon-Note, Moschus-Tinktur

Angabe des 8-Methylencyclohexadecanons:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.23-1.35 (m, 12H), 1.36-1.48 (m, 4H), 1.57-1.70 (m, 4H), 2.0 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.37-2.44 (m, 4H), 4.69 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 23.4, 23.6, 26.4, 26.5, 27.2, 27.3, 27.5, 27.7 (2C), 27.9, 34.8, 35.3, 41.6 (2C), 109.5, 149.5, 212.4.

5

Beispiel 8:**(8/9)-Ethylidencyclohexadecanon**

Die Synthese wird mit ((12/13)E/Z)-(12/13)-Ethyliden-1,4-dioxaspiro-[4.15]-eicosan analog der unter Beispiel 6 angegebenen Variante A durchgeführt.

10

Geruch: schwach Moschus

Angabe des 9-Ethylidencyclohexadecanons:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.20-1.44 (m, 16H), 1.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H), 1.60-1.75 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 4H), 1.90-2.05 (m, 4H), 5.20 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H).

15

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13.2, 23.8, 23.9, 26.8, 27.1, 27.8, 27.9 (2C), 28.0, 28.1, 28.2, 29.7, 37.4, 42.2, 42.5, 118.9, 140.0, 212.6.

20

Beispiel 9:**9-Methyl-8(E/Z)-cyclohexadecenon**

25

Man legt 1,3 g (5,1 mmol) 9-Methylcyclohexadecanon in 80 ml Toluol vor und fügt 145 mg (0,75 mmol) p-Toluolsulfonsäure hinzu. Jetzt erhitzt man 44 h auf 100°C, läßt anschließend abkühlen und wäscht die organische Phase einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung. Die wässrige Phase wird nun dreimal mit Diethylether extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und von Lösungsmittel befreit werden. Das Rohprodukt wird flashchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc = 25:1, $R_f = 0,23$) gereinigt, so dass man 1,25 g (89 %) eines farblosen Öls erhält.

30

Geruch: Moschus, erogen, animalisch, schöne Muscon-Note, Moschus-Tinktur.

Angabe des Überschussisomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.10-1.48 (m, 14H), 1.53 (s, 3H), 1.57-1.72 (m, 4H), 1.92-2.08 (m, 4H), 2.30-2.46 (m, 4H), 5.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

5 $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 22.9, 23.4, 23.9, 26.0, 26.7, 27.1, 27.2, 27.5, 28.0, 28.1, 28.3, 38.5, 40.0, 42.5, 125.7, 134.5, 212.7.

Beispiel 10:

10 **8-Methyl-(E/Z)-7/-(E/Z)-8-cyclohexadecenon/9-Methyl-(E/Z)-8-cyclohexadecenon**

Die Synthese verläuft analog der unter Beispiel 9 beschriebenen Vorschrift, mit der Änderung, dass als Edukt (8/9)-Methylencyclohexadecanon eingesetzt wird.

15 Geruch: Moschus, erogen, animalisch, schöne Muscon-Note, Moschus-Tinktur.

Angabe des Überschussisomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.12-1.46 (m, 12H), 1.54 (s, 3H), 1.58-1.71 (m, 4H), 1.90-2.08 (m, 4H), 2.31-2.46 (m, 4H), 5.0-5.17 (m, 1H).

20 $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15.3, 22.9, 23.9, 26.7, 27.1, 27.2, 27.5, 28.0, 28.1 (2C), 28.3, 38.5, 40.0, 42.5, 125.8, 134.5, 212.7.

Beispiel 11:

8-Ethyl-(E/Z)-7/-(E/Z)-8-cyclohexadecenon/9-Ethyl-(E/Z)-8-cyclohexadecenon

25 Die Synthese verläuft analog der unter Beispiel 9 beschriebenen Vorschrift, mit der Änderung, dass als Edukt (8/9)-Ethylidencyclohexadecanon eingesetzt wird.

Geruch: schwach Moschus

Angabe des Überschussisomeren:

30 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.96 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.14-1.44 (m, 14H), 1.54-1.72 (m, 4H), 1.91-2.10 (m, 6H), 2.22-2.47 (m, 4H), 4.95-5.27 (m, 2H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.9, 23.1, 24.1, 27.4, 27.5, 27.7, 27.8, 28.0, 28.1, 28.3, 29.4, 29.6, 37.4, 40.9, 43.1, 123.6, 141.0, 212.8.

Beispiel 12:

5 **9-Methylcyclohexadecanon**

Man legt 500 mg (2 mmol) 9-Methylcyclohexadecanon in 25 ml Essigsäureethylester vor und fügt 25 mg Pd/C hinzu. Jetzt wird bei 40°C und Normalwasserstoffdruck 5 h hydriert. Nach beendeter Reaktion filtriert man über Celite ab und befreit das Rohprodukt von Lösungsmittel. Nach flashchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/EtOAc = 25:1) erhält man 475 mg (94%) eines farblosen Öls.

Geruch: Moschus, erogen, animalisch, schwach.

15 ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.84 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06-1.18 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 18H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 2.34 (ddd, J = 16.0, 7.8, 6.0 Hz, 2H), 2.48 (ddd, J = 16.0, 7.6, 6.0 Hz, 2H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 21.0, 23.5 (2C), 24.6 (2C), 27.5 (2C), 27.6 (2C), 27.7 (2C), 30.6, 34.4 (2C), 42.1 (2C), 212.5.

20 Beispiel 13:

(8/9)-Methylcyclohexadecanon

Die Synthese verläuft analog der unter Beispiel 12 beschriebenen Vorschrift, mit der Änderung, dass als Edukt (8/9)-Methylcyclohexadecanon eingesetzt wird.

25

Geruch: Moschus, erogen, schwach.

Angabe des 8-Methylcyclohexadecanon-Isomeren

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.84 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08-1.18 (m, 2H), 1.18-1.36 (m, 18H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.55-1.74 (m, 4H), 2.30-2.50 (m, 4H).

30 ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 20.7, 23.3, 23.6, 24.6, 24.8, 27.2, 27.3, 27.4 (2C), 27.7, 27.8, 30.4, 34.0 (2C), 41.9, 42.0, 212.4.

Beispiel 14:

(8/9)-Ethylcyclohexadecanon

- 5 Die Synthese verläuft analog der unter Beispiel 12 beschriebenen Vorschrift, mit der Änderung, dass als Edukt (8/9)-Ethylcyclohexadecanon eingesetzt wird.

Geruch: schwach Moschus

Angabe des 9-Ethylcyclohexadecanon-Isomeren:

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.14-1.38 (m, 23H), 1.52-1.74 (m, 4H), 2.30-2.51 (m, 4H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 11.6, 23.2, 23.6 (2C), 24.6 (2C), 27.6 (2C), 27.8 (2C), 27.9 (2C), 31.7 (2C), 37.9, 42.3 (2C), 212.6.

- 15 **Beispiel 15:**

Das vorliegende Parfümöl dient zur Parfümierung vielerlei kosmetischer Produkte.

Zusammensetzung:

Ingredienzien	Gewichtsteile
1. Citrophoral Base (H&R)	5,0
2. Aldehyd C10 10 % in BA	5,0
3. Aldehyd C11 MOA 10 % in BA	3,0
4. Farenal (H&R)	3,0
5. Aldehyd C11 10 % in IPM	5,0
6. Citroxal 50 % in DEP	2,0
7. trans Hex-2-enol 10 % in BA	2,0
8. Vertocitral (H&R)	1,0
9. Linalylacetat	45,0
10. Citrylal (H&R)	5,0
11. Mandarinal (Firmenich)	4,0
12. Lilial (Givaudan Roure)	75,0
13. Lylal (IFF)	75,0
14. Profarnesol (H&R)	5,0
15. Nerolidol	5,0
16. Linalool	45,0
17. Geraniumöl afrikanisch	5,0
18. Phenylethylalkohol	75,0
19. Geraniol	15,0
20. Nerol	10,0
21. Hexylzimtaldehyd alpha	50,0
22. Methyl Dihydrojasmonat	15,0
23. Benzylsalicylat	100,0
24. trans,cis-2-Nonadienol 0,1 % in IPM	5,0
25. Allylionon (Givaudan Roure)	3,0
26. Isomethylionon gamma	75,0
27. Eugenol	7,0
28. Cedrylacetat	40,0
29. Sandolen (H&R)	5,0
30. Citral	5,0

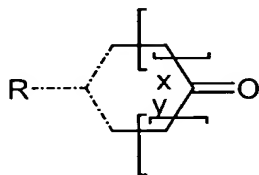
BA = Benzylalkohol; IPM = Isopropylmyristat; DEP = Diethylphtalat

Der Zusatz von

- 5 a) 355 Gewichtsteilen 8/9-Methylcyclohexadecanon (Summe 1000 Gewichtsteile) führt zu einer deutlich wahrnehmbaren Harmonisierung der frischen Kopfnote mit der rosig-blumigen Herznote. Darüber hinaus werden mit 8/9-Methylcyclohexadecanon an Nitromoschus erinnernde Effekte erzielt und die feine erogene Moschusnote verleiht der vorliegenden Komposition eine hervorragende Strahlung und gesteigerte Haftung. Hierbei setzt sich be-
10 sonders der wertvolle Charakter von 8/9-Methylcyclohexadecanon im Vergleich zu Kompositionen mit konventionellen Moschusriechstoffen durch.
- 15 b) 55 Gewichtsteilen 9-Methyl-8(E/Z)-cyclohexadecenon (Summe 700 Gewichtsteile) verleiht der Komposition eine animalische Moschusnote, die mit existierenden Moschusriechstoffen nicht erreicht wird. Weiterhin gewinnt die gesamte Komposition an Fülle und erscheint wertvoller.

Patentansprüche:

1. Makrocyclischen Ketone der allgemeinen Formel



5 worin

R eine Niederalkyl- oder Niederalkylidengruppe bedeutet,

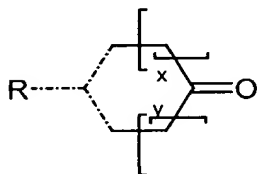
x = 5 und y = 7, oder

10 x = 6 und y = 6 sind, und

die unterbrochenen Linien unabhängig voneinander C-C-Einfach- oder eine C=C-Doppelbindung

15 bedeuten.

2. Makrocyclischen Ketone nach Anspruch 1 der Formel



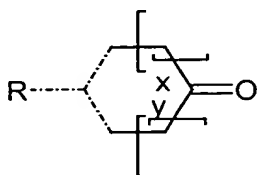
20 worin

R Methyl oder Ethyl bedeutet und

x und y und die unterbrochenen Linien die oben genannte Bedeutung haben.

3. 8-Methylcyclohexadecanon, 9-Methylcyclohexadecanon, 8-Ethylen-
cyclohexadecanon, 9-Ethylcyclohexadecanon, 8-Methyl-(E/Z)-7/-(E/Z)-8-
cyclohexadecenon, 9-Methyl-(E/Z)-8-cyclohexadecenon, 8-Ethyl-(E/Z)-7/-(
E/Z)-8-cyclohexadecenon, 9-Ethyl-(E/Z)-8-cyclohexadecenon, 8-Methyl-
cyclohexadecanon, 9-Methylcyclohexadecanon, 8-Ethylcyclohexadecanon
und 9-Ethylcyclohexadecanon.

4. Riechstoffkompositionen, enthaltend makrocyclischen Ketone der allge-
meinen Formel



worin

R eine Niederalkyl- oder Niederalkylidengruppe bedeutet,

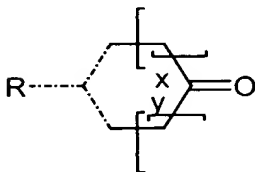
x = 5 und y = 7, oder

x = 6 und y = 6 sind, und

die unterbrochenen Linien unabhängig voneinander C-C-Einfach- oder eine
C=C-Doppelbindung

bedeuten.

5. Verwendung von makrocyclischen Ketone der allgemeinen Formel



worin

R eine Niederalkyl- oder Niederalkylidengruppe bedeutet,

$x = 5$ und $y = 7$, oder

5 $x = 6$ und $y = 6$ sind, und

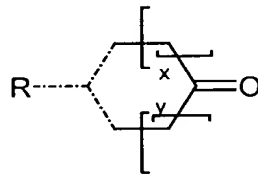
die unterbrochenen Linien unabhängig voneinander C-C-Einfach- oder eine C=C-Doppelbindung

10 bedeuten,

als Riechstoff mit Muscon-Note.

6. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Niederalkyl oder Niederalkylen substituierten Cyclohexadecenone oder Cyclohexadecanone der Formel

15



worin

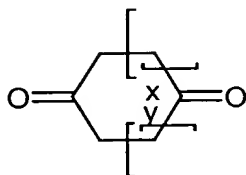
20 die unterbrochenen Linien unabhängig voneinander C-C-Einfach- oder eine C=C-Doppelbindung bedeuten

R eine Niederalkyl- oder Niederalkylidengruppe bedeuten,

25 $x = 5$ und $y = 7$, oder

$x = 6$ und $y = 6$ sind,

das dadurch gekennzeichnet ist, dass als Edukt Cyclohexadecandion der Formel



5

worin

x und y die oben genannte Bedeutung haben,

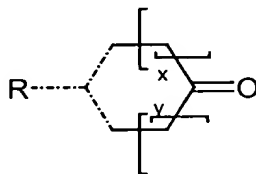
eingesetzt wird,

10

und in einem ersten Schritt mit einem Niederalkyl-Triphenylphosphonium-halogenid und einer starken Base in einem aprotischen Lösungsmittel umgesetzt wird und die so erhaltenen Niederalkylidencyclohexadecanone gegebenenfalls isomerisiert und hydriert werden.

15

7. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Niederalkyl- oder Niederalkyliden substituierten Cyclohexadecanonen der Formel



20

worin

die unterbrochenen Linien unabhängig voneinander C-C-Einfach- oder eine C=C-Doppelbindung bedeuten,

25

R eine Niederalkyl- oder Niederalkylidengruppe bedeuten,

$x = 5$ und $y = 7$, oder

$x = 6$ und $y = 6$ sind,

- 5 das dadurch gekennzeichnet ist, dass in einem ersten Schritt die Ketofunktion über ein Ethylenacetal geschützt wird, nachfolgend eine Wittig-Reaktion durchgeführt wird und die Schutzgruppe abgespalten wird und in weiten
—— Schritten gegebenenfalls eine Isomerisierung und Hydrierung erfolgt.

10

Neue makrocyclische Ketone

Z u s a m m e n f a s s u n g

Niederalkyl- und Niederalkyliden-substituierte, gesättigte, bzw. ungesättigte Cyclohexadecanone sind wertvolle Riechstoffe mit Muscon-Note, mit denen sich Parfüms mit neuen Geruchsnoten herstellen lassen.